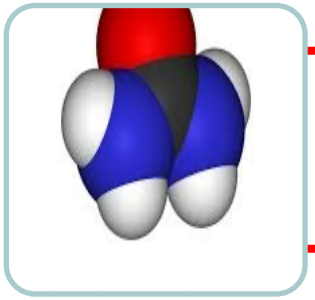


TEMA 4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.

- ALTERACIONES DEL CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.
  - Hiperfenilalaninemias y fenilcetonuria.
  - Hiperhomocisteinemias y homocistinurias.
  - Cistinurias.
  - Alteraciones del ciclo de la urea.

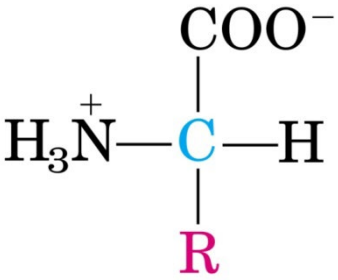
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

ECONOMÍA DEL NITRÓGENO

- La mayor parte de los organismos, pasado el estado embrionario, **carecen de depósitos de almacenamiento de nitrógeno** que permitan su almacenamiento y su liberación según la demanda (a diferencia de lo que ocurre con los ácidos grasos y la glucosa).

Compuestos que tienen nitrógeno:

AMINOÁCIDOS



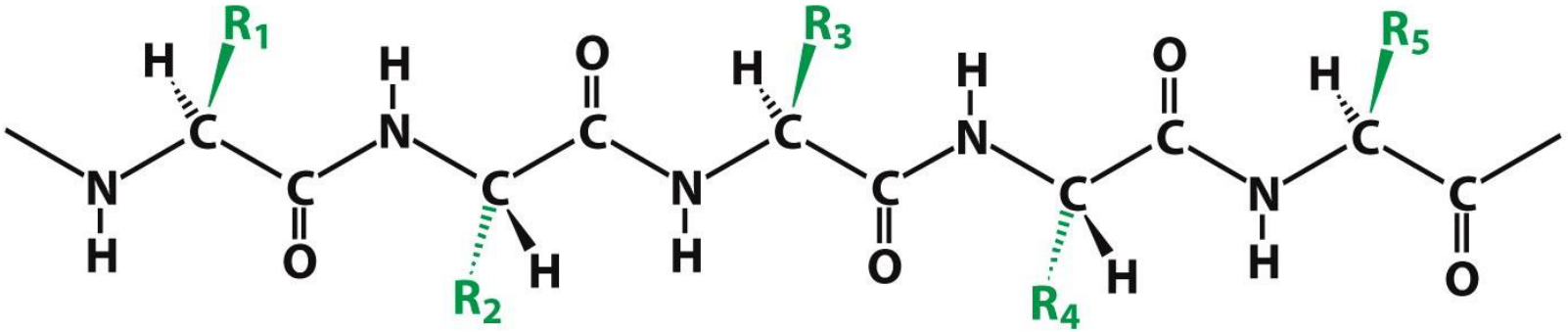
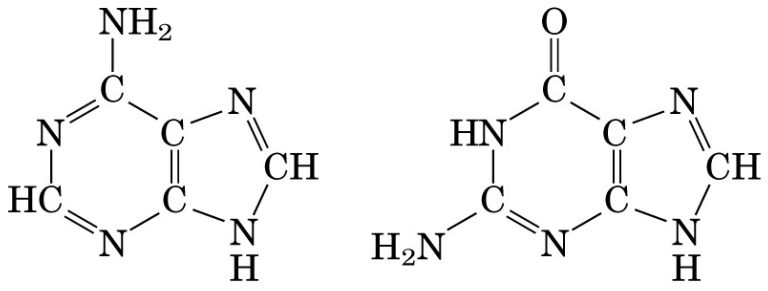
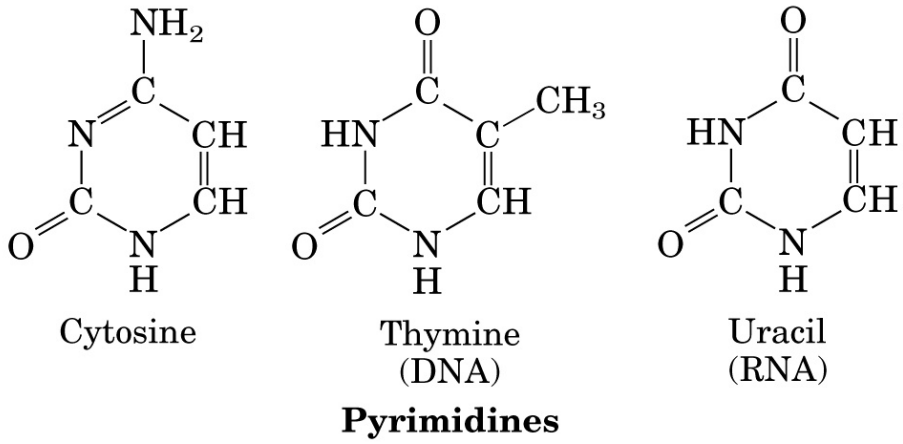


Figure 2.15
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

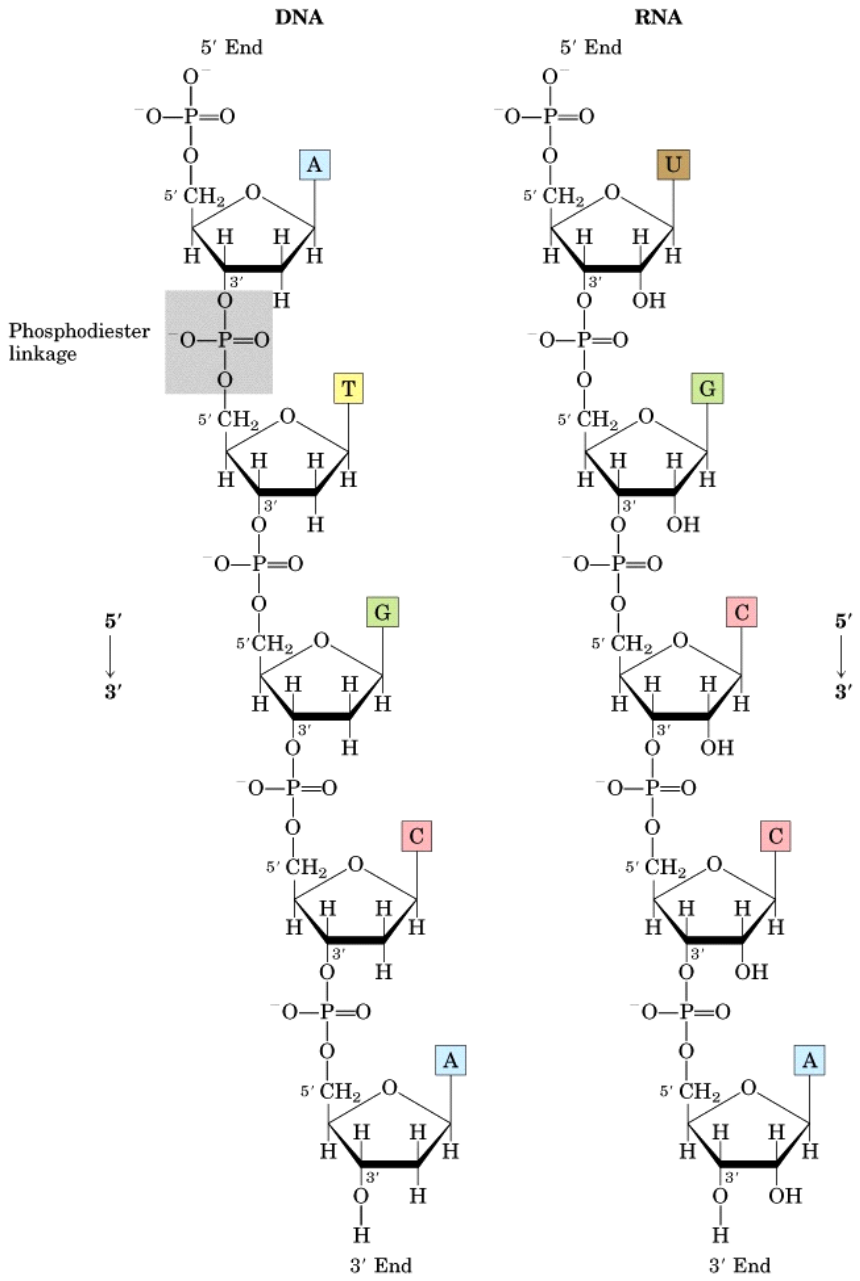
PROTEÍNAS

ACIDOS NUCLEICOS





BASES NITROGENADAS



- Los animales deben reponer continuamente los aportes nitrogenados mediante la alimentación, con objeto de reemplazar el nitrógeno que se pierde a través del catabolismo.

- Cuando las proteínas de la alimentación son insuficientes, se degradan proteínas sintetizadas con otros fines, principalmente las proteínas musculares, y no se reponen.

Recambio de proteínas

¿Por qué es necesario el recambio?

- Eliminar proteínas anormales y mal plegadas. Debidas a errores o modificaciones (oxidación, etc.)
- Mantener el pool de aminoácidos necesario para la síntesis de proteínas y otros compuestos con nitrógeno
- Regulación de la actividad de ciertas proteínas

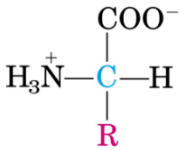
Recambio de proteínas

El recambio de proteínas es muy variable, desde minutos a meses.

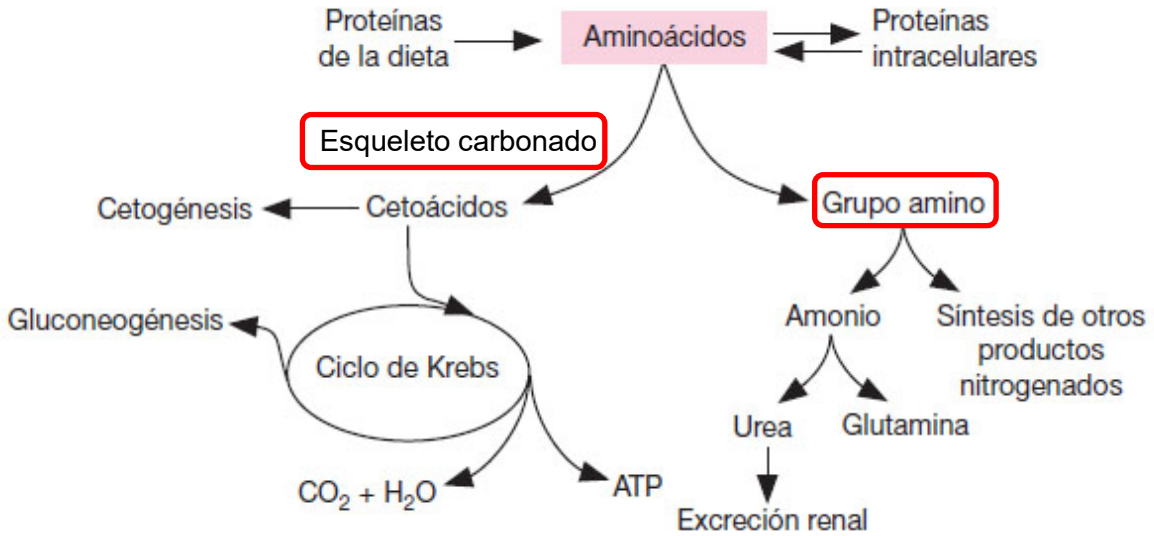
¿Por qué es tan variable?

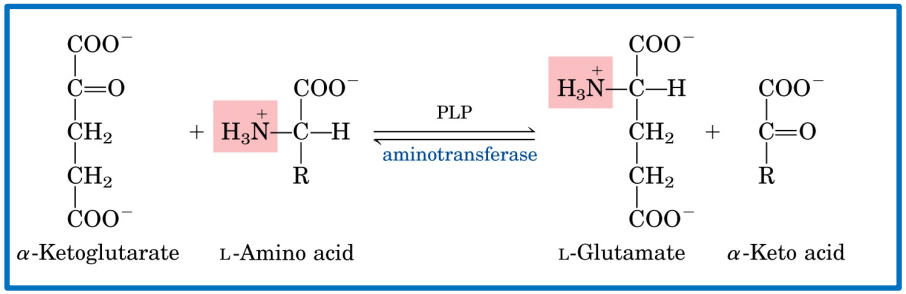
Regular correctamente la concentración de proteínas

Enzima/Proteína	vida media (h)	
Ornitina decarboxilasa	0,2	
HMG CoA reductasa	2	
Glucoquinase	12	
Lactato deshidrogenasa	140	5.6 días
Citocromo c	150	6.2 días
Albúmina	480	20 días
Transferrina	210	8.7 días
Pre-albúmina	72	3 días
Retinol-binding protein	12	**0.5 días**
Hemoglobina.		**100 – 120 días**



METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS





TRANSAMINACIÓN

Los aminoácidos se catabolizan en el hígado y en el músculo siguiendo dos vías:

- DEGRADACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO: al perder o transferir un grupo amino se transforman en **cetoácidos**, que pueden ser utilizados para la cetogénesis, la gluconeogénesis o ser catabolizados en el ciclo de Krebs;

- CATABOLISMO DEL GRUPO AMINO: el grupo amino puede ser precursor de la síntesis de otros **productos nitrogenado** (aminoácidos, nucleótidos) o transformarse en **amonio**, que se convierte en glutamina o en urea, a través del ciclo de la urea.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE AMINOACIDOS

• Los desórdenes del metabolismo o transporte de aminoácidos son individualmente raros (sus incidencias oscilan entre 1/10.000 (fenilcetonuria o cistinuria) y 1/200.000 (homocistinuria y alcaptonuria) pero colectivamente afectan ~ 1/1000 nacimientos.

• Estos desordenes se denominan según el compuesto que se acumula en sangre (-emias) o en orina (-urias).

• En unos casos, el compuesto que se encuentra en exceso es el aminoácido parental (aminoacidopatías) y en otros, un intermediario de la vía catabólica (acidemias orgánicas).

• El compuesto que se acumula depende de:

- la enzima bloqueada.
- la reversibilidad de las reacciones próximas a la alteración.
- la disponibilidad de vías metabólicas de escape alternativas.

La heterogeneidad bioquímica y genética son comunes.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

- La **PRUEBA DEL TALÓN** tiene como objetivo detectar desde el nacimiento determinadas enfermedades graves, la mayoría minoritarias y de origen genético.

- De esta manera, se puede aplicar de forma prematura un **tratamiento adecuado** que evite secuelas y garantice una mejor calidad de vida del recién nacido.

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Aminoácido(s)	Trastorno	Enzima defectuosa	Datos clínicos	Modo de herencia[a]
Fenilalanina	Fenilcetonuria de tipo I	Hidroxilasa de fenilalanina	Retraso mental, microcefalia, piel y pelo hipopigmentados, eccema, olor a "ratón"	AR
	Fenilcetonuria de tipo II	Reductasa de dihidropteridina	Retraso mental, hipotonía, espasticidad, mioclonía	AR
	Fenilcetonuria de tipo III	Sintasa de 6-piruvoil-tetrahidropterina	Distonía, deterioro neurológico, convulsiones, retraso mental	AR
	Deficiencia de ciclohidrolasa I de GTP	Ciclohidrolasa I de GTP	Retraso mental, convulsiones, distonía, temperatura corporal inestable	AR
	Deficiencia de deshidratasa de carbinolamina	Deshidratasa de pterin-4α-carbinolamina	Hiperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)	Hidrolasa de fumarilacetoacetato	Insuficiencia hepática, cirrosis, raquitismo, desmedro, neuropatía periférica, olor a "col hervida"	AR
	Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	Transaminasa de tirosina	Queratosis palmoplantar, erosiones corneales dolorosas con fotofobia, retraso mental (?)	AR
	Tirosinemia tipo III	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Hipertiroxinemia con función hepática normal, retraso mental ocasional	AR
	Hawkinsonuria	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Desmedro transitorio, acidosis metabólica durante la lactancia	AD
	Alcaptonuria	Oxidasa de ácido homogentísico	Ocronosis, artritis, valvulopatía cardíaca, calcificación de arterias coronarias	AR
	Albinismo (oculocutáneo)	Tirosinasa	Hipopigmentación de pelo, piel y fondos oculares; pérdida visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Enzimas o transportadores diferentes	Hipopigmentación del fondo ocular, pérdida visual	AR, XL
	Distonía que reacciona a la DOPA	Hidroxilasa de tirosina	Rigidez, hipotonía truncal, temblor, retraso mental	AR
GABA	Aciduria 4-hidroxibutírica	Deshidrogenasa de semialdehído succínico	Convulsiones, retraso mental, ataxia	AR
Triptófano	Triptofanuria	No se sabe	Retraso mental, ataxia, fotosensibilidad cutánea	AR

Metionina	Hipermetioninemia	Adenosiltransferasa de metionina	Trastorno por lo general benigno	AR
Homocistina	Homocistinuria	Sintasa beta de cistationina	Luxación del cristalino, enfermedad vascular trombótica, retraso mental, osteoporosis	AR
	Homocistinuria	Reductasa de 5, 10-metileno-tetrahidrofolato	Retraso mental, anormalidades de marcha y psiquiátricas, accidentes vasculares cerebrales recurrentes	AR
	Homocistinuria	Sintasa de metionina (CblE a G)	Retraso mental, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
	Homocistinuria y acidemia metilmalónica	De eflujo y metabolismo lisosómico de la vitamina B_{12} (CblC a -D, -F)	Retraso mental, letargo, desmedro, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Cistationinuria	Cistationinasa gamma	Trastorno benigno	AR
Cistina	Cistinosis	Cistinosina CTNS (eflujo lisosómico)	Síndrome renal de Fanconi, raquitismo, fotofobia, hipotonía, insuficiencia renal	AR
S-Sulfo-L-cisteína	Sulfocisteinuria	Deficiencia de oxidasa de sulfato o de cofactor molibdeno	Convulsiones, retraso mental, cristalinos luxados	AR
Lisina	Hiperglicinemia, sacaropinuria	Sintasa de semialdehído aminoadípico alfa	Trastorno benigno	AR
Lisina, triptófano	Acidemia cetoadípica alfa	Deshidrogenasa de ácido cetoadípico alfa	Trastorno benigno	?
	Acidemia glutárica de tipo I	Deshidrogenasa de glutaril-CoA	Distonía y atetosis progresivas, retraso mental leve	AR
	Acidemia glutárica de tipo II	Flavoproteína de transferencia de electrones, oxidorreductasa de ETF ubicuinona	Hipoglucemia, acidosis metabólica, olor a "pies sudorosos", hipotonía, miocardiopatía	AR
Ornitina	Atrofia incurvada de coroides y retina	Aminotransferasa delta de ornitina	Miopía, ceguera nocturna, pérdida de la visión periférica, cataratas, degeneración coriorretiniana	AR

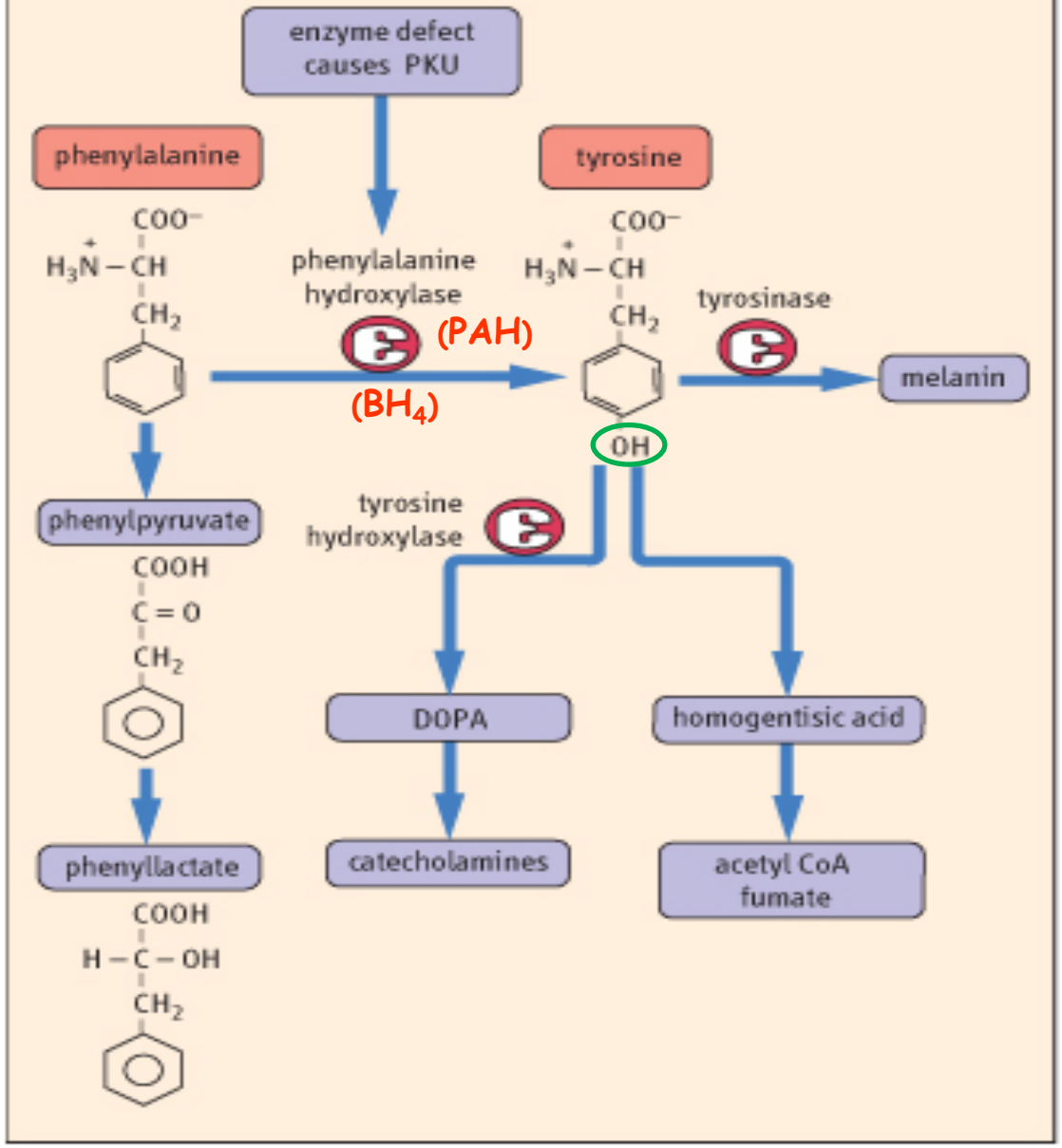
Del ciclo de la urea	Deficiencia de sintasa de carbamilfosfato	Sintasa I de carbamilfosfato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de sintasa de *N*-acetilglutamato	Sintasa de *N*-acetilglutamato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de transcarbamilasa de ornitina	Transcarbamilasa de ornitina	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	XL
	Citrulinemia de tipo I	Sintasa de argininosuccinato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Acidemia argininosuccínica	Liasa de argininosuccinato	Letargo que progresa hasta coma, aversión a las proteínas, retraso mental, hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de arginasa	Arginasa	Tetraparesia espástica, retraso mental, hiperamoniemia leve	AR
	Hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinuria	Transportador ORNT1 de ornitina mitocondrial	Vómitos, letargo, desmedro, retraso mental, crisis de confusión, hiperamoniemia, intolerancia a las proteínas	AR
	Citrulinemia de tipo II	Transportador CTLN2 de aspartato y glutamato mitocondrial	Colestasis intrahepática neonatal, presentación en el adulto con cambios repentinos de la conducta y estupor, coma e hiperamoniemia	AR
Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa de valina	Vómitos, fiebre, desmedro, hipotonía	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Aminotransferasa de leucina e isoleucina	Convulsiones, desmedro, retraso mental	?
Valina, leucina, isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce (defectos en E1α, E1β, E2, E3)	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, vómitos, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a las proteínas	AR
Leucina	Acidemia isovalérica	Deshidrogenasa de isovaleril-CoA	Acidosis, cetosis, vómitos, coma, hiperamoniemia, olor a "pies sudorosos", intolerancia a las proteínas	AR
	3-Metilcrotonilglicinuria	Carboxilasa de 3-metilcrotonil-CoA	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemia, olor a "orina de gato"	AR
	3-Metilcrotonilaciduria tipo I	Deficiencia de hidratasa de 3-metilglutaconil-CoA	Acidosis inducida por estrés, retraso mental, hipotonía, hepatomegalia	AR

Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa de valina	Vómitos, fiebre, desmedro, hipotonía	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Aminotransferasa de leucina e isoleucina	Convulsiones, desmedro, retraso mental	?
Valina, leucina, isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce (defectos en E1α, E1β, E2, E3)	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, vómitos, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a las proteínas	AR
Leucina	Acidemia isovalérica	Deshidrogenasa de isovaleril-CoA	Acidosis, cetosis, vómitos, coma, hiperamoniemia, olor a "pies sudorosos", intolerancia a las proteínas	AR
	3-Metilcrotonilglicinuria	Carboxilasa de 3-metilcrotonil-CoA	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemia, olor a "orina de gato"	AR
	3-Metilcrotonilaciduria tipo I	Deficiencia de hidratasa de 3-metilglutaconil-CoA	Acidosis inducida por estrés, retraso mental, hipotonía, hepatomegalia	AR
	3-Metilglutaconicaaciduria tipo I	Liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA	Hipoglucemia hipocetósica y acidemia inducidas por estrés, encefalopatía, hiperamoniemia	AR
Isoleucina	Deficiencia de 3-oxotiolasa	3-Oxotiolasa	Acidosis y cetosis inducidas por ayuno, vómitos, letargo	AR
Valina, isoleucina, metionina, treonina	Acidemia propiónica (pccA, -B, -C)	Carboxilasa de propionil-CoA (pcc)	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia a las proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR
	Deficiencia múltiple de carboxilasa y biotinidasa	Sintasa o biotinidasa de holocarboxilasa	Cetoacidosis metabólica, erupción difusa, alopecia, convulsiones, retraso mental	AR
	Acidemia metilmalónica (mutasa, CblA, -B)	Mutasa de metilmalonil-CoA o reductasa/adenosiltransferasa de cobalamina	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia a las proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR

[a] AR, autosómico recesivo; XL, ligado a X (*X-linked*); AD, autosómico dominante.

Nota: GTP, guanosina 5'-trifosfato (*guanosine 5'-triphosphate*); DOPA, dihidroxifenil-alanina (*dihydroxyphenylalanine*); GABA, ácido gammaaminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*); Cbl, cobalamina.

HIPERFENILALANINEMIAS Y FENILCETONURIA (PKU)



Síntomas generales de la deficiencia en PAH:

-Aumento de Phe en sangre.

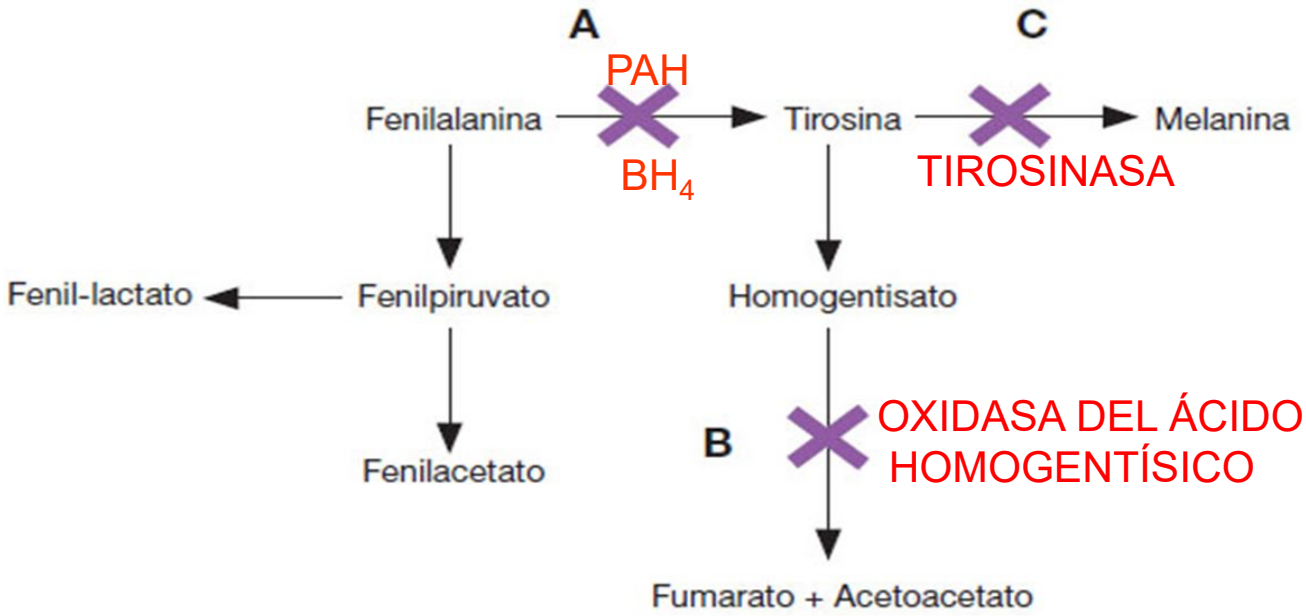
-Eliminación en orina de fenilacetato, fenil piruvato, fenil-lactato.

-Retraso mental

PAH: Fenilalanina-hidroxilasa
BH_4: Tetrahidrobiopterina
DOPA: Dihidroxifenilalanina

HIPERFENILALANINEMIAS Y FENILCETONURIA (PKU)

METABOLISMO DE LA PHE



A) Bloqueo metabólico causante de **hiperfenilalaninemia**.
B) Bloqueo causante de **alcaptonuria**.
C) Bloqueo en el **albinismo**.

Clasificación y Etiología de las hiperfenilalaninemias

1.- Deficiencia en fenilalanina hidroxilasa (PAH):

-Fenilcetonuria **clásica**. Déficit total de PAH.

-Hiperfenilalaninemia **benigna**. Déficit parcial de PAH.

-Hiperfenilalaninemia **transitoria**: Retraso en la maduración del enzima (en neonatos).

2.- Deficiencia del cofactor BH4: Hiperfenialaninemia maligna:

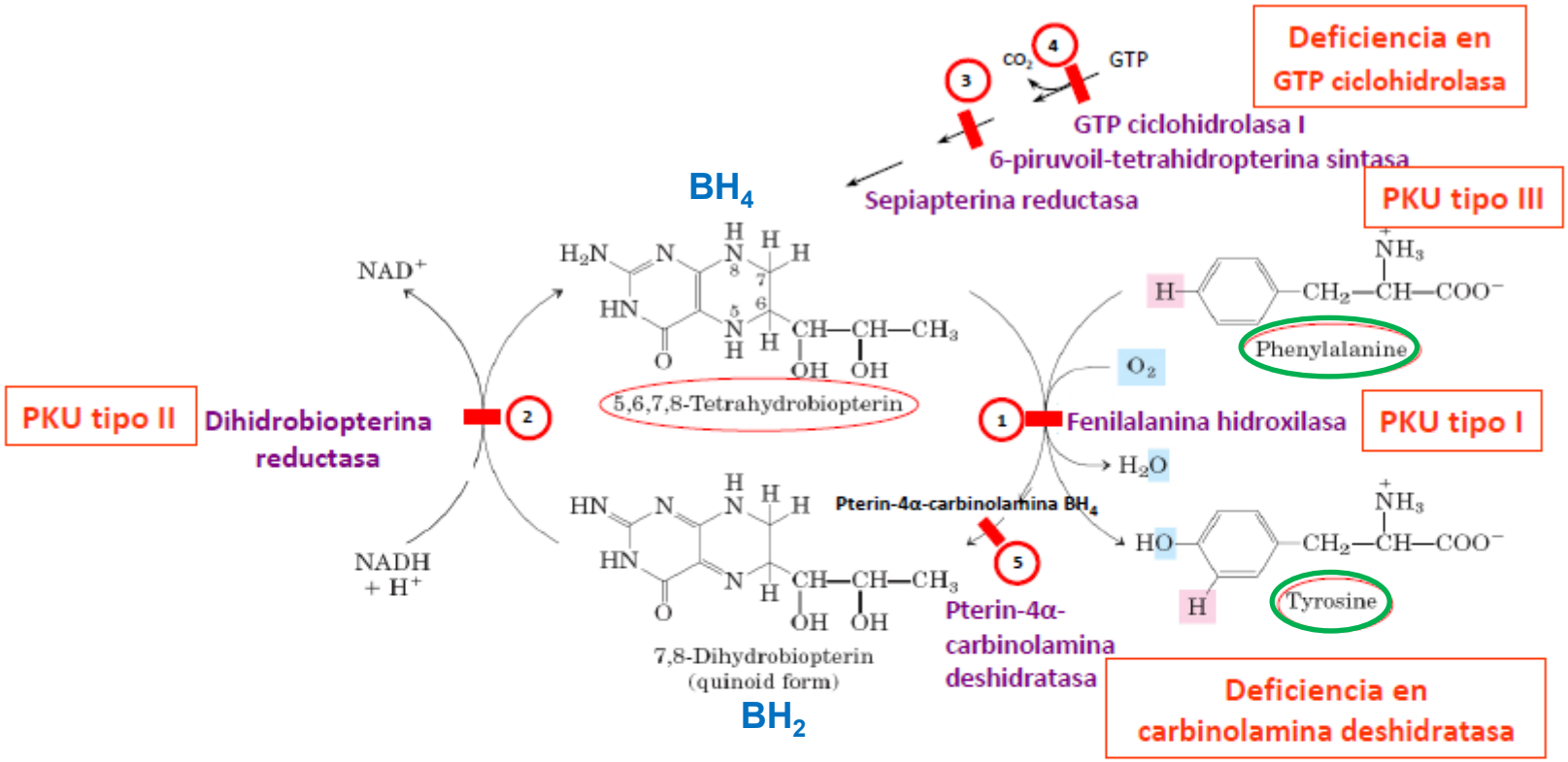
Debido al bloqueo en su **síntesis** a partir de GTP o en su **regeneración** a partir de dihidrobiopterina reductasa (DHPR), enzima que regenera la BH_4 a partir de BH_2.

3.- Fenilcetonuria materna:

Se produce en hijos de **madres fenilcetonúricas** tratadas desde la infancia. El 90% de los niños sufre retraso en el crecimiento, malformaciones congénitas (microcefalias y cardiopatías congénitas). Las manifestaciones clínicas se relacionan con la exposición de los niños heterocigotos a la **Phe intrauterinamente**. CONSEJO GENÉTICO.

4.- Otras causas: enfermedad renal, hepática o algunos medicamentos que inhiben la dihidrobiopterina reductasa (DHPR).

Alteraciones del metabolismo de la Fenilalanina: Tipos de hiperfenilalaninemias



- Las hiperfenilalaninemias son el resultado de defectos en la conversión de Phe en Tyr. Con valores plasmáticos de Phe: >150 µM (>2.5 mg/dL).

- Existen 5 formas ≠ de hiperfenilalaninemia. La + común y clínicamente + importante es la FENILCETONURIA tipo I (+ del 95 %). El resto se da en enzimas dedicados a la síntesis y regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina (BH_4).

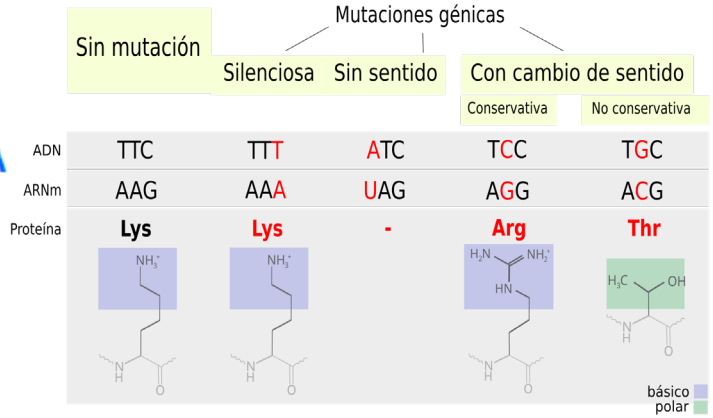
- La Phe hidroxilasa es una monooxigenasa que introduce un átomo de O_2 en la Phe y otro aparece en el H_2O. El cofactor se oxida a dihidropterina (qBH_2).

1.-Deficiencia en fenilalanina hidroxilasa (PAH): Fenilcetonuria tipo I

➢ Es un desorden autosómico recesivo (cromosoma 12). Frecuencia: 1/9200 (Europa). La prevalencia es muy variable entre regiones geográficas (1/5400 en escoceses). Los homocigotos tienen ↑ Phe, mientras que los heterocigotos son asintomáticos (aunque < actividad enzimática).

➢ Se produce por mutaciones en la Phe hidroxilasa, que se expresa en hígado y riñon. Se conocen + de 450 mutaciones, que pueden ser por:

- Cambio de aminoácido (63%).
- Deleciones pequeñas (<22 bp) (13%).
- Mutaciones modificadoras del corte y pegado del mRNA
- Silenciosas (7%).
- Sin sentido (5%).
- Inserciones pequeñas (1%).



➢ > 90 % son mutaciones causantes de enfermedad.

➢ Los efectos de estas mutaciones son:

- alelos nulos (sin actividad enzimática).
- alelos V_{max} (enzima con ↓ actividad).
- alelos cinéticos (afinidad por sustrato/cofactor alterada).
- alelos inestables (enzima + susceptible a degradación).

- Según la [Phe] debida a la actividad residual de la Phe hidrolasa hay 4 tipos:
  - Severa: Es la clásica, sin actividad residual (0.3 %) (> 1200 µmol/L).
  - Moderada: Cierta actividad residual (entre 600-1200 µmol/L).
  - Suave: entre 350-600 µmol/L.
  - Muy suave: entre 150-360 µmol/L

- La relación genotipo-fenotipo no muestra siempre una buena correlación. Otros condicionantes genéticos pueden actuar como modificadores fenotípicos.

- Los niños con PKU no tratados son normales al nacer, pero pronto presentan problemas de desarrollo, microcefalia y deterioro progresivo de la función cerebral. Posteriormente aparece hiperactividad, convulsiones y retraso mental (2 años). El cuadro clínico se completa con anormalidad electroencefalográfica, olor característico de orina, piel y pelo, y tendencia a hipopigmentación (se inhibe la enzima tirosinasa para dar melanina).

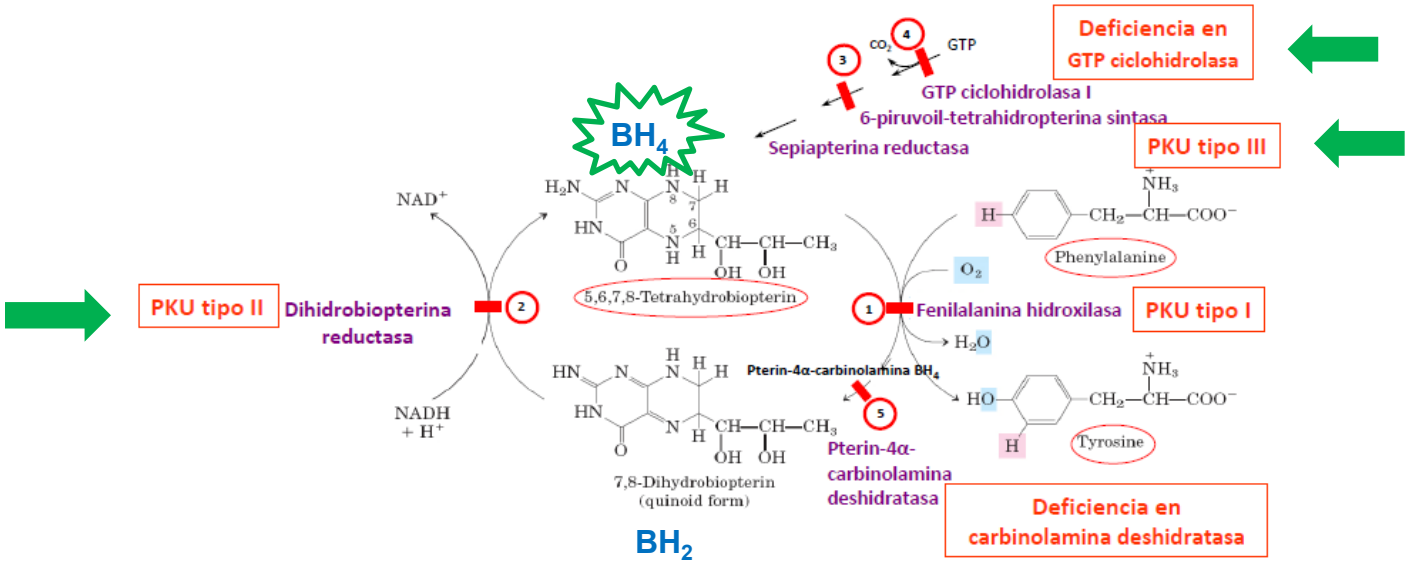
- El 90 % de los hijos de madres con PKU sufren retraso y anomalías congénitas (microcefália, cardiopatías). Se produce por ↑ Phe materna, ya que son heterocigotos. Deben seguir régimen dietético, antes y durante el embarazo <360 µmol/L)

- Se considera a la Phe, a ↑ concentración, la responsable del fenotipo de la enfermedad.

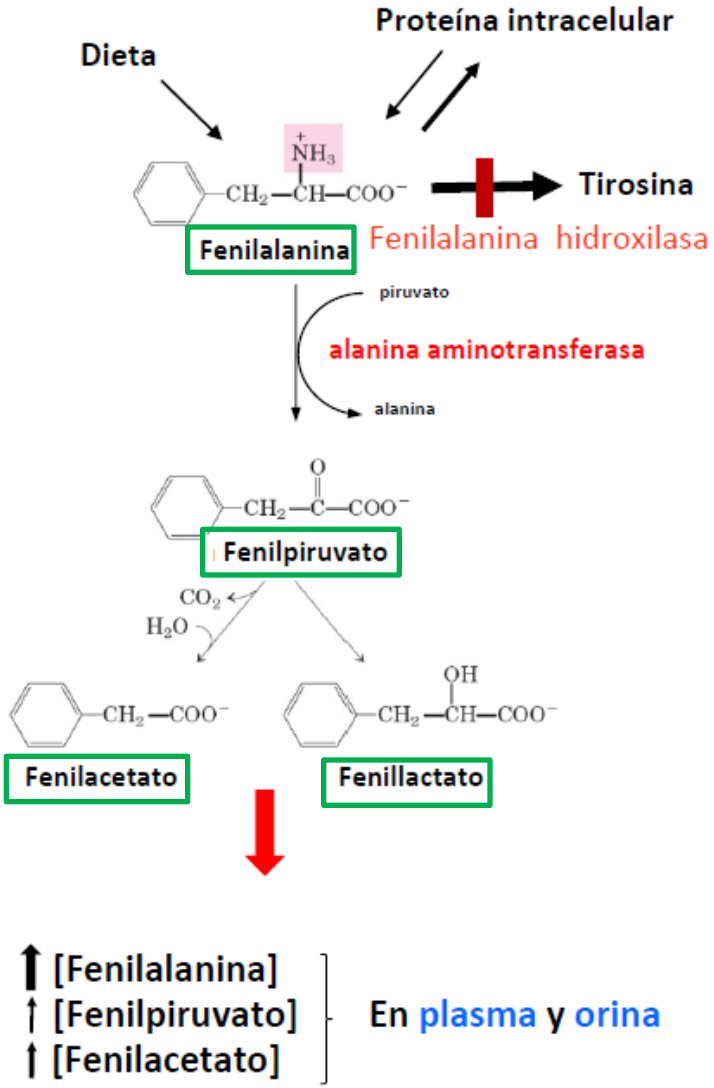
2.- Deficiencia del cofactor BH4

- las deficiencias en BH_4 puede producirse por:
  - Alteración de la dihidropterína reductasa (PKU tipo II)
  - Alteración de la síntesis de biopterina: Deficiencia en GTP-ciclohidrolasa o, con + frecuencia, 6-piruvoil-tetrahidropterina sintasa (PKU tipo III).

- Esta deficiencia afecta a otros enzimas importantes en la síntesis de neurotransmisores que usan BH_4 como cofactor:
  - Triptófano hidroxilasa: participa en la síntesis de serotonina.
  - Tirosina hidroxilasa: Tyr + BH_4 ⟶ Dopa + qBH_2
  - Dopamina β-hidroxilasa: Dopamina + BH_4 ⟶ Noradrenalina + qBH_2
  - Óxido nítrico sintasa: Arginina + BH_4 ⟶ Óxido nítrico + citrulina + qBH_2



Activación de Rutas Alternativas de degradación de Phe



⬆ [Fenilalanina]
↑ [Fenilpiruvato]
↑ [Fenilacetato]

En plasma y orina

-Debido al ↑ [Phe] se activan otras rutas menores del metabolismo de Phe, como la formación de derivados cetonicos (fenilpiruvato) y de ácidos (fenil-lactato, fenilacetato).

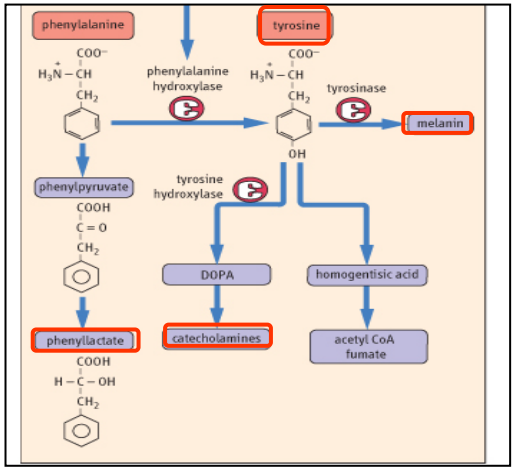
- Estos ácidos se eliminan por la orina, donde pueden ser detectados. El fenilpiruvato se detecta fácilmente ya que da color verde en presencia de **cloruro férrico.**

- Dan a la orina un olor característico "a ratón" por la existencia en orina y sudor de ácido fenilacético.

Acumulación de **fenilacetato**, que es neurotóxico.

Efecto de la Phe sobre **la síntesis de tirosina.** Impide la formación de neurotransmisores como la **dopamina, noradrenalina y serotonina.**

Características de la NEUROTOXICIDAD en el cerebro debido al exceso de Phe



Hipopigmentación en la piel y cabello por inhibición de la **tirosinasa**. **Conexiones anómalas** entre retina y cerebro.

Efectos sobre la síntesis de proteínas por acumulación de Phe: desagregación de polirribosomas e **inhibición de la traducción**

Efectos sobre la síntesis de **mielina.** Produce disminución de plasticidad sináptica, menor crecimiento axonal y **defectos cognitivos**.

Diagnóstico de Fenilcetonuria

A) Test a nivel de metabolitos:

-Medida de **Phe en sangre** por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Sangre del talón en neonatos. Valores normales <**150** μM en neonatos y de **120** μM (2 mg/dl) en adultos.

-**Metabolitos de Phe**: fenilpiruvato en orina (verde en presencia de cloruro férrico).

-Test de **sobrecarga oral de Phe**: no recomendado en neonatos, se usa para clasificación.

-Test de **sobrecarga oral de BH4:** presenta una reducción brusca de Phe en sangre.

B) Test a nivel de enzimas.

-Determinación de **PAH**: biopsias hepáticas

-Actividad de dihidropteridina reductasa (**DHPR**): medida en piel, fibroblastos, hígado, eritrocitos, gotas de sangre secada en papel (automatizado).

-Actividad Guanosina trifosfato ciclohidrolasa (**GTP-CH):** biopsias hepáticas y leucocitos activados con fitoaglutinina ya que la actividad es muy baja.

-Actividad 6-Piruvoil-tetrahidropteridina sintasa (**6-PTS**). Biopsias hepáticas y eritrocitos.

C) Análisis molecular:

-Pruebas de ADN para detector mutaciones o variantes polimorficas.

Tratamiento de las hiperfenilalaninemias

- Actualmente NO hay cura para la PKU. Pero existen tratamientos que evitan sus efectos cerebrales.
- La PKU fue de las primeras enfermedades genéticas humanas que tuvo una terapia efectiva.

1.- Tratamiento con dieta baja en Phe:

- Diagnóstico e iniciación del tratamiento dietético antes de la 3ª semana de edad para evitar el retraso mental. La mayoría de neonatos en Europa, Norteamérica y Australia son analizados para determinar sus niveles de Phe en sangre (prueba del talón, 4-5 días del nacimiento).

- El tratamiento dietético se establece si los valores de Phe en plasma son >250 µM (4 mg/dL). Dieta ↓ en Phe suplementada con Tyr. El tratamiento debe mantener los valores entre 120 y 360 µM (2 y 6 mg/dL) y continuar indefinidamente.

2.- Terapia enzimática:

- Se ha probado con éxito en animales la administración subcutánea de la enzima fenilalanina amonioliasa conjugada con polietilenglicol. Esta enzima no requiere cofactores y descompone la Phe en amonio y ácido trans-cinámico que no es tóxico.

3.- Tratamiento con tetrahidrobiopterina:

- Algunos pacientes con formas + suaves de hiperfenilalaninemia responden a tratamiento con el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa. La unión del cofactor al enzima la estabiliza o activa.

4.- Terapia génica:

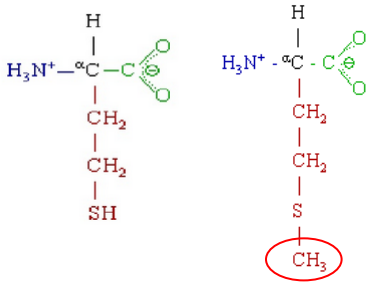
- En proceso de investigación.

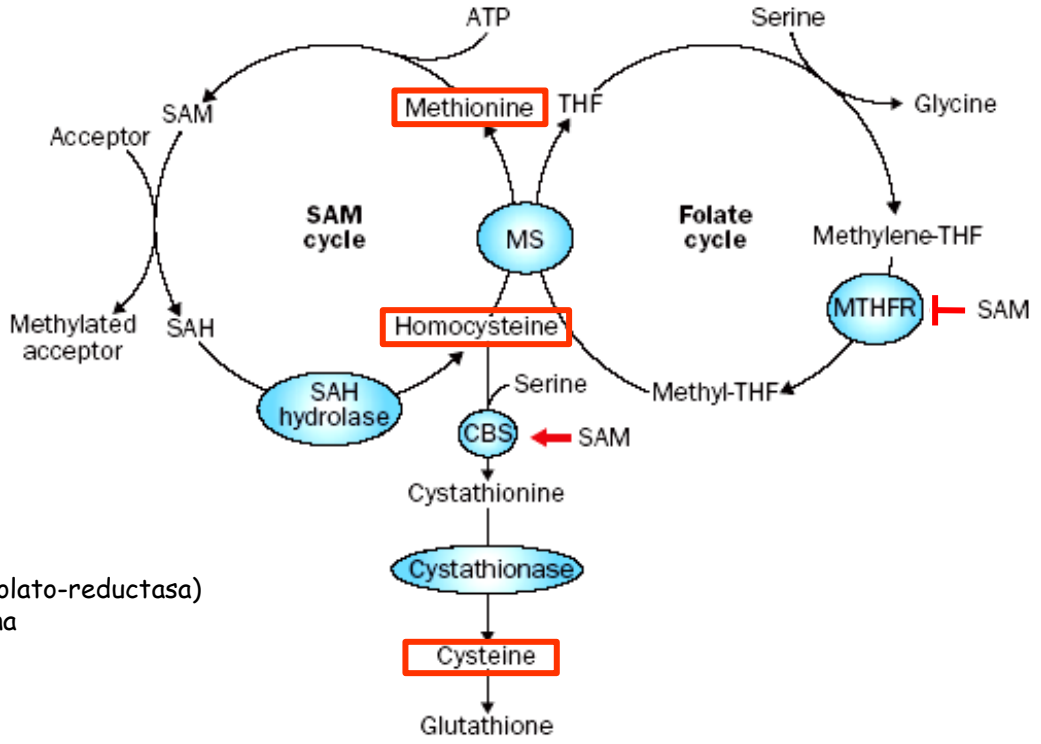
HIPERHOMOCISTEINEMIAS Y HOMOCISTINURIAS.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA.

- La **Homocisteina** (Hcys) es un aa sulfurado, muy agresivo para el endotelio arterial, que se forma a partir de la Met.
- El Metil-THF transporta el grupo metilo a la Hcys produciendo Met y THF. Catalizado por MS.
- La Met produce SAM, que cede su grupo metilo y produce SAH. SAH hidrolasa cataliza la conversión a Hcys.
- Hcys es eliminada por Remetilación o Transulfuración.
- Cuando ⬆ Met hay un aumento de la transulfuración, debido a la activación de SAM sobre CBS.

Homocisteina. **Metionina**





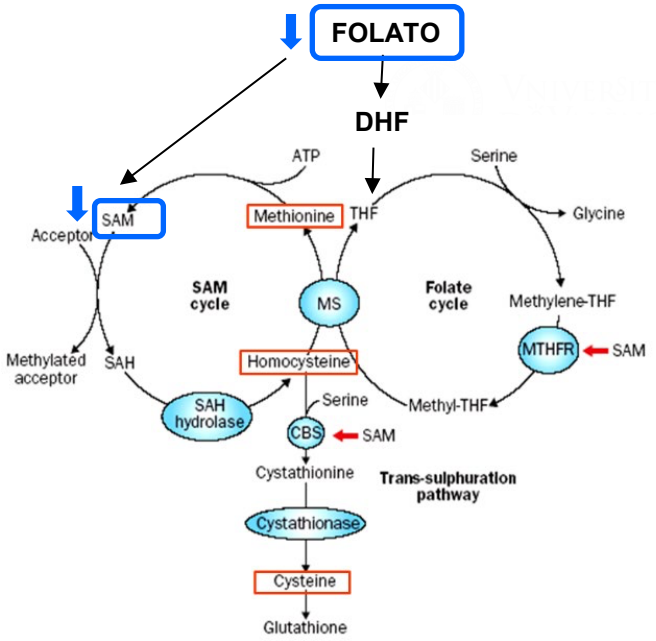
MS: Metionina-sintasa
CBS: Cistationina β-sintasa
MTHFR: metilentetrahidrofolato-reductasa)
SAH: S-Adenosilhomocisteína
SAM: S-Adenosil metionina

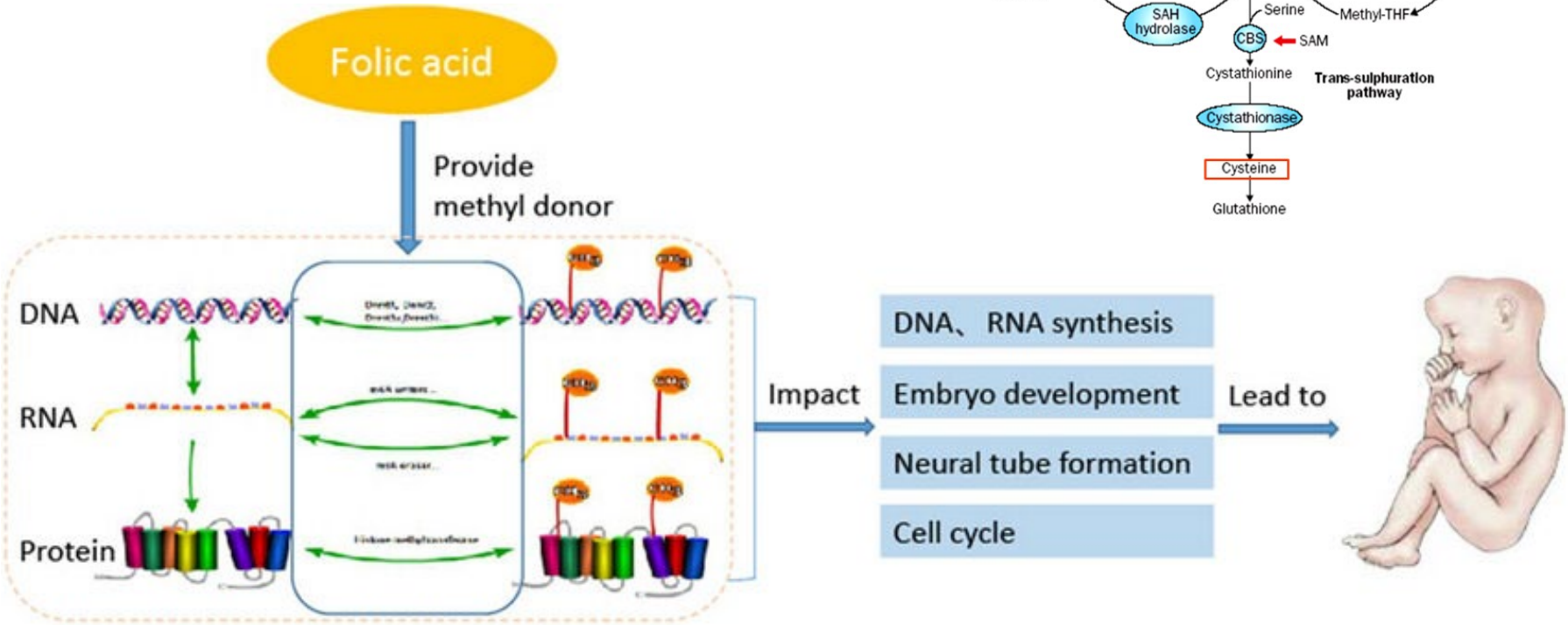
HOMOCISTINURIAS

- Constituyen 7 trastornos bioquímicos del metabolismo de aa azufrados. Aumenta la Hcys en sangre y orina.
- La forma más frecuente es el **déficit en Cistationina β-sintasa** (CBS).
- El resto son consecuencia de trastornos en la conversión de homocys a Cys.

LOS CICLOS DEL FOLATO Y DE LA METIONINA ESTAN CONECTADOS

- La disminución de ácido fólico afecta al metabolismo del **THF**, lo que produce una disminución de **SAM**, importante donador de **grupos metilo**.
- La metilación es esencial para la regulación génica y la proliferación celular.

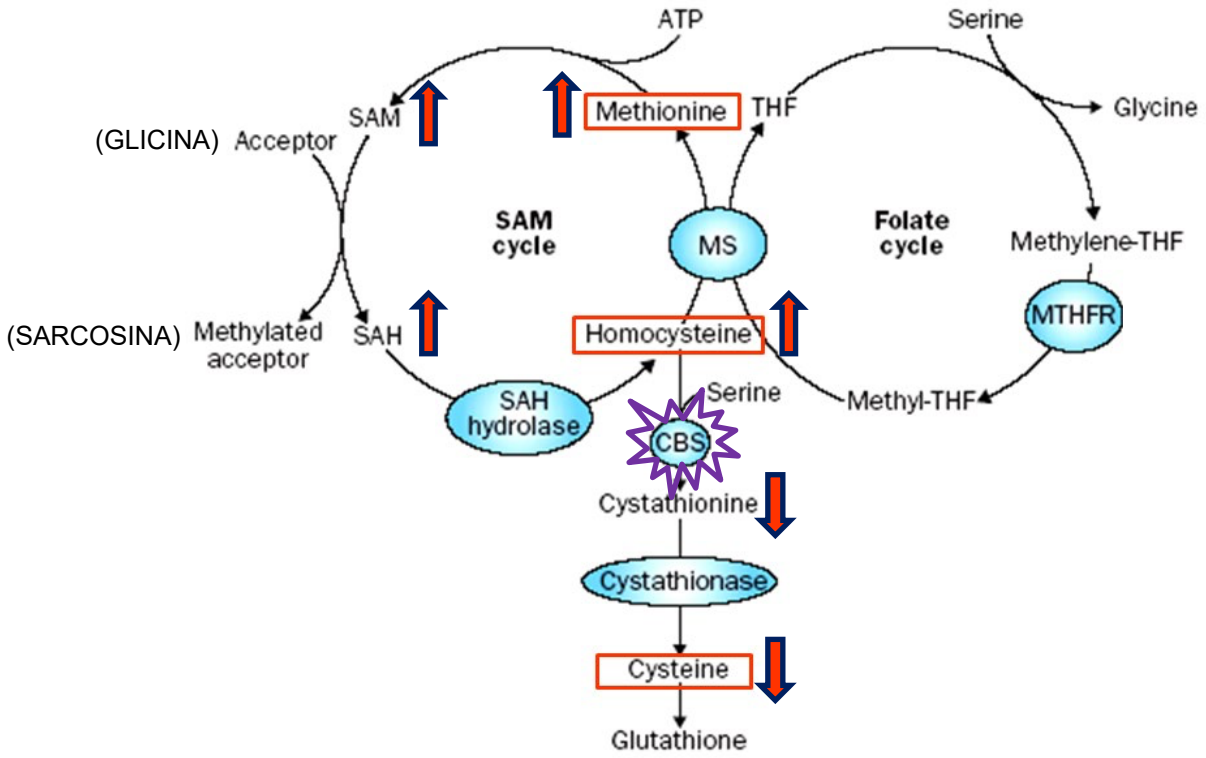




HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT EN CISTATIONINA β-SINTASA

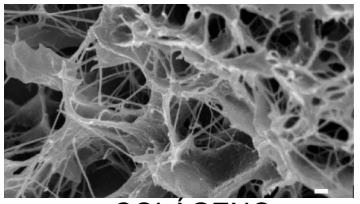
- Acumulación de **HOMOCISTEINA**, debido a una deficiencia en **CBS**.
- Enfermedad rara, **autosómica recesiva**, con una prevalencia de 1/200.000.
- Más de **140 mutaciones** identificadas, generalmente de cambio de aa.

- **CONSECUENCIAS METABÓLICAS**:
  - Aumento de **HCYS** y derivados.
  - Aumento de **MET**
  - Aumento de **ADENOSILMETIONINA, ADENOSILHOMOCISTEÍNA Y SARCOSINA**
  - Disminución de **CISTATIONINA Y CISTEÍNA.**



ALTERACIONES EN LA HOMOCISTINURIA POR DÉFICIT EN CISTATIONINA β-SINTASA

1.- LUXACIÓN EN EL CRISTALINO: Se desplaza de su sitio. **Reduce los entrecruzamientos del colágeno**. Marcada miopía. Posibilidad de cataratas.
CAUSA: Homocys inhibe la **lisil-oxidasa**, enzima necesaria para la formación de puentes disulfuro en el colágeno que proporciona resistencia y estabilidad.


COLÁGENO

2.- OSTEOPOROSIS Y ESCOLIOSIS: defectos en la osificación.
CAUSA: Inhibición de la lisil-oxidasa. **El hueso es más frágil y deformable.**

3.- OCLUSIÓN VASCULAR: Mayor causa de mortalidad; se produce a cualquier edad y en cualquier vaso. Fragilidad vascular por inhibición de lisil-oxidasa.
CAUSA: - Aumenta la proliferación del músculo liso y aumenta la oxidación de las LDL, con lo que **aumenta el riesgo de ateroma**.
- Homocys actúa sobre el metabolismo del ácido araquidónico, precursor de tromboxanos que **favorece la agregación plaquetaria**.

4.- ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS: síntoma inequívoco del déficit en CBS

-Trastornos psiquiátricos con episodios depresivos, obsesiones crónicas, obsesivo-compulsivo.
CAUSA: Probablemente debido a **infartos cerebrales y a procesos de desmielinización.**

-Retraso mental en la 1ª y 2ª decena de vida.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

DIAGNÓSTICO

- Niveles normales de Metionina en plasma son de 30 μM.

- Prueba del cianuro de nitroprusiato: reacción con aa azufrados (Hcys y cistina) en orina da color rojo cereza.

- La diferenciación del déficit en CBS de otras homocistinurias se realiza cuantificando la metionina en plasma. En la deficiencia en CBS alcanza valores de 2.000 μM.

- Técnicas moleculares.

- Confirmación del diagnóstico: determinar la actividad CBS en extractos tisulares.

- El diagnóstico prenatal se realiza midiendo actividad CBS en líquido amniótico.

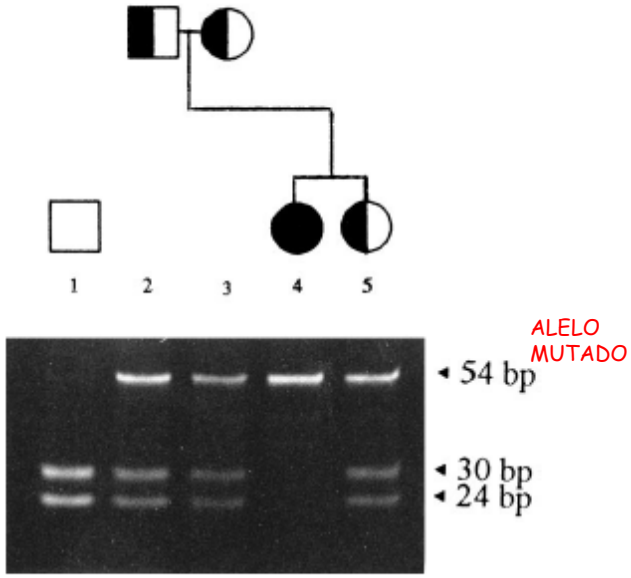


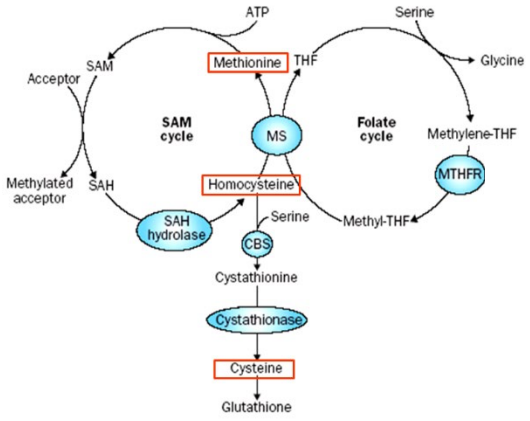
Figure 1. Pedigree of the family. A genomic DNA fragment was amplified by PCR, screened for the mutation by TaqI restriction enzyme analysis and subsequently electrophoresed in a 15% polyacrylamide gel. The mutated allele yields one fragment of 54 bp, whereas the wild-type allele yields two fragments of 30 and 24 bp, respectively. A larger fragment of ~500 bp, present in all samples, was cut off the photo for clarity. Lane *1*: healthy male control; lane *2*: father; lane *3*: mother; lane *4*: patient; lane *5*: sister.

TRATAMIENTO

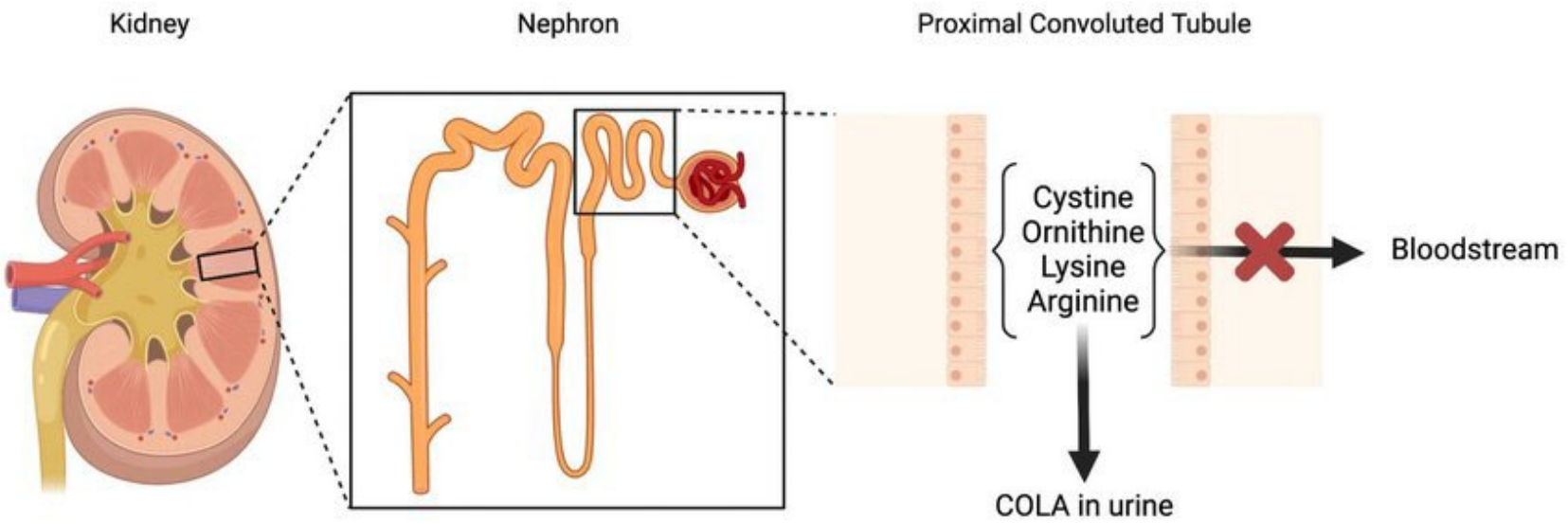
- Depende del diagnóstico precoz.

- Dietas bajas en metionina y suplementos de cisteína.

- Al ser un enzima dependiente de **piridoxina** (vitamin B6) algunas mutaciones reducen la afinidad por el cofactor, por lo que suplementos de piridoxina disminuyen los niveles de Met y Hcys.



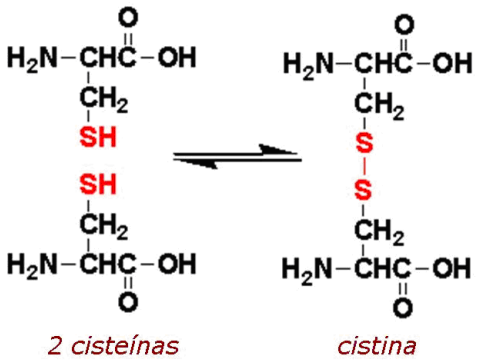
CISTINURIAS.



- Enfermedad autosómica **recesiva** (clásica).

- Error congénito más frecuente 1/10.000 a 1/15.000 del transporte de aminoácidos: **defecto molecular de los transportadores de las células epiteliales** del túbulo renal y tracto gastrointestinal.

- FENOTIPO: alteración en la reabsorción tubular (la nefrona elimina el agua y los solutos de líquido tubular y los devuelve a la sangre circulante). **Hay una eliminación excesiva de aa dibásicos: cys, lys, arg y orn.**

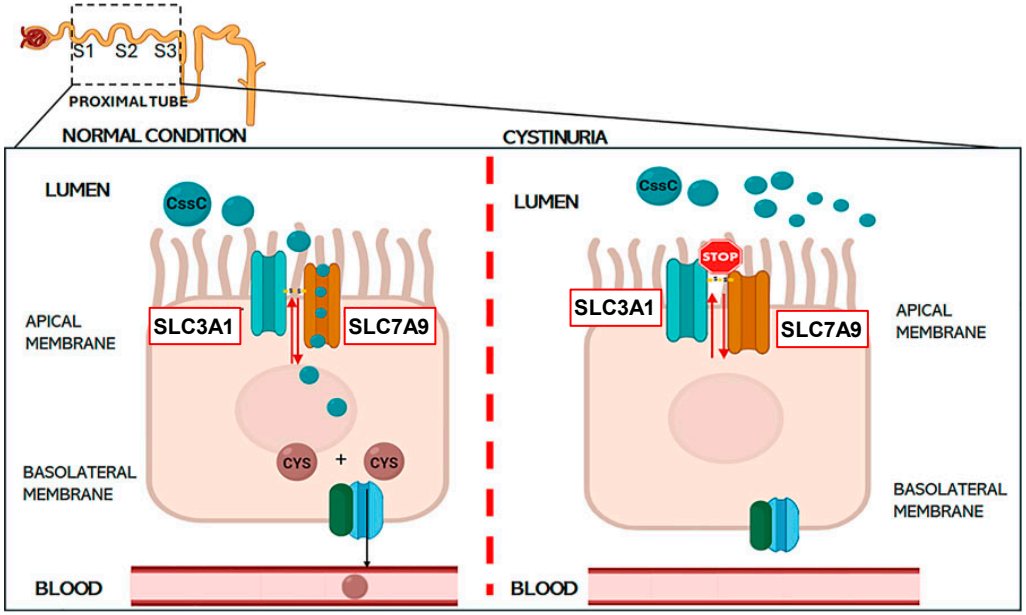


CISTINURIAS.

- El transportador es un heterodímero formados por 2 subunidades: **SLC3A1** y **SLC7A9.**

- Los pacientes con cistinuria recesiva clásica han heredado dos mutaciones del gen **SLC3A1**, que **codifica una subunidad del mecanismo de transporte**.

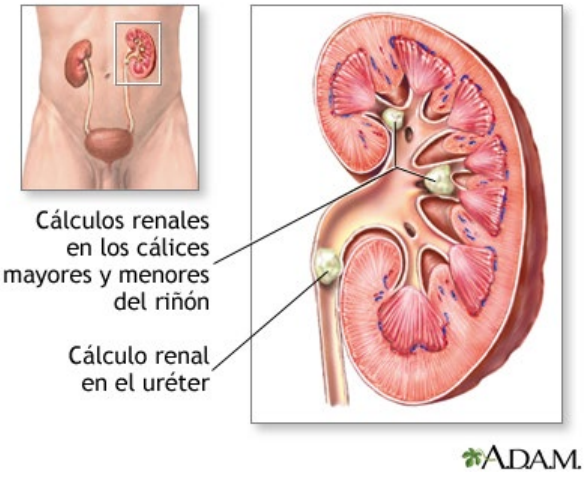
- Los pacientes con la forma dominante de cistinuria han heredado dos mutaciones del gen **SLC7A9**, **que codifica el propio canal de transporte.** Un subgrupo más pequeño de pacientes padece cistinuria de tipo mixto, que combina alelos mutantes recesivos y dominantes.



Modificado de Kidney Blood Press Res. 2025;50(1):585-596. doi:10.1159/000547038

CISTINURIAS.

- La solubilidad de la cistina a pH fisiológico es de 300 mg/dl.
- Los homocigotos eliminan 600-800 mg/dl lo que origina cálculos renales.



SÍNTOMAS:

-**Urolitiasis**: cálculos en la via urinaria.

-**Hematuria**: lesiones del cálculo en su paso por la via urinaria

-**Dolor** en el flanco.

-**Cólico renal**: por taponamiento en la salida de la orina.

-**Uropatías obstructivas**

-**Infecciones**.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CISTINURIAS .

DIAGNÓSTICO:

- Prueba del **cianuro de nitroprusiato**: Se debe realizar la prueba en niños con raquitismo resistente a Vitamina D (síndrome de Fanconi). La detección de cistina en orina dará color **rojo cereza**.

- La presencia de **cristales hexagonales de cistina en el sedimento urinario** es característica de pacientes con cistinuria.

- Homocigotos excretan cantidades de **250mg/g de creatinina.** Se usa para ver si los riñones funcionan bien. Prueba de baja sensibilidad ya que el límite es de 75-125 mg/g de creatinina.

- Confirmación diagnóstica por **técnicas cromatográficas** (HPLC) para ver el patrón y la cantidad de aa eliminados por la orina (Cys, Arg, Orn y Lys)

TRATAMIENTO:

- Dirigido a **reducir la concentración de CISTINA** en orina por lo que debemos aumentar el volumen urinario y tener "diuresis continuada" con una ingesta superior a 4 litros de agua diarios (ideal de 5-7 L). El **agua** constituye el mejor medicamento.

- **Bicarbonato sódico**: alcaliniza la orina lo que aumenta la solubilidad de la cys.

- **D-penicilamina y captopril.** Actúan como quelantes. Forman compuestos con la cistina, que son más solubles y fácilmente eliminados. Son efectivos pero tóxicos.

- **Transplante renal** cuando el paciente entra en insuficiencia renal.

EL CICLO DE LA UREA.

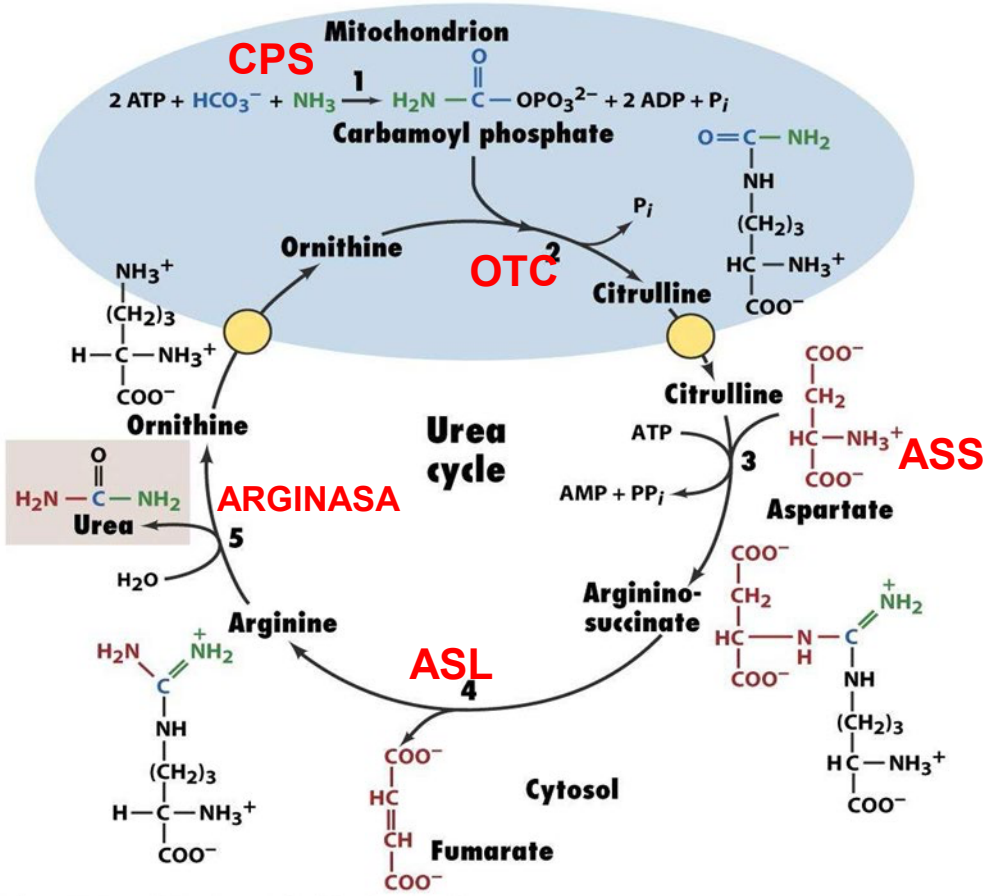


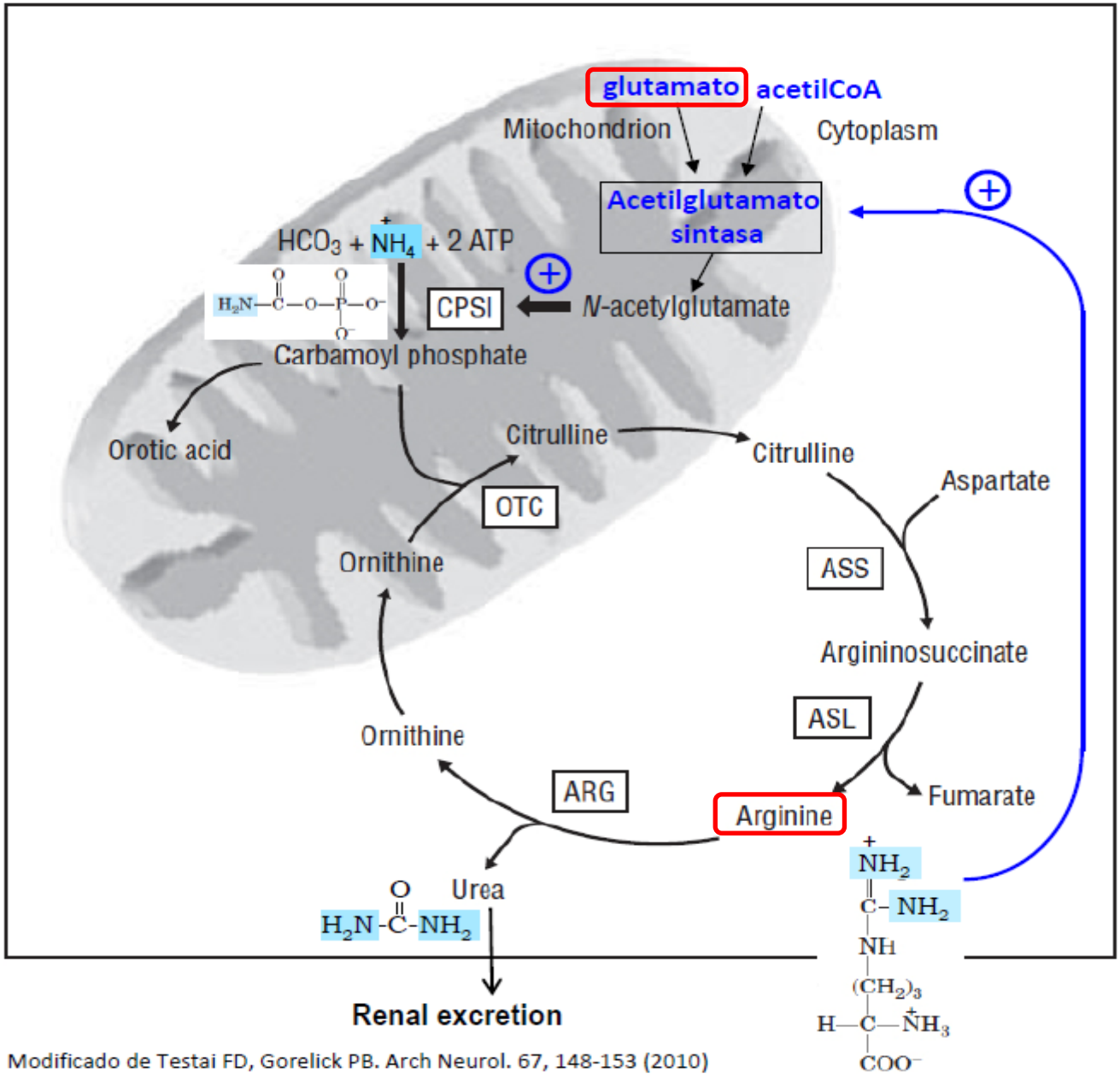
Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

* Vía metabólica exclusivamente hepática que elimina el exceso de amonio procedente del catabolismo de proteínas, transformándolo en urea, molécula pequeña, atóxica y fácilmente eliminable por la orina.

* Consta de 5 reacciones:
1.- **CPS-I** (Carbamil fosfato-sintetasa I) produce carbamil-fosfato.
2.- **OTC** (Ornitina-transcarbamilasa) forma Citrulina
3.- **ASS** (Argininosuccinato-sintetasa) produce argininosuccinato.
4.- Se forma Arginina y Fumarato por la **ASL** (Argininosuccinato-liasa).
5.- **ARGINASA** forma Urea y Ornitina.

* Tiene 2 funciones:
1.- Evita la formación de NH_4^+, convirtiendo el N_2 excedente en urea.
2.- La síntesis *de novo* de Arg.

REGULACIÓN DEL CICLO DE LA UREA.



Modificado de Testai FD, Gorelick PB. Arch Neurol. 67, 148-153 (2010)

Existe una REGULACIÓN A CORTO PLAZO sobre la primera enzima de la ruta:

- Carbamilfosfato-sintetasa I: es activada por N-Acetilglutamato, que proviene de la condensación del glutamato y Acetil-CoA, catalizada por la N-acetilglutamato-sintasa, NAGS, activada por Arg.

- La regulación depende de la concentración de GLUTAMATO y ARGININA.

Una REGULACIÓN LARGO PLAZO, sobre la expresión de las enzimas del ciclo. Así, una dieta rica en proteínas estimula la síntesis de todas las enzimas del ciclo de la urea

EL CICLO DE LA UREA.

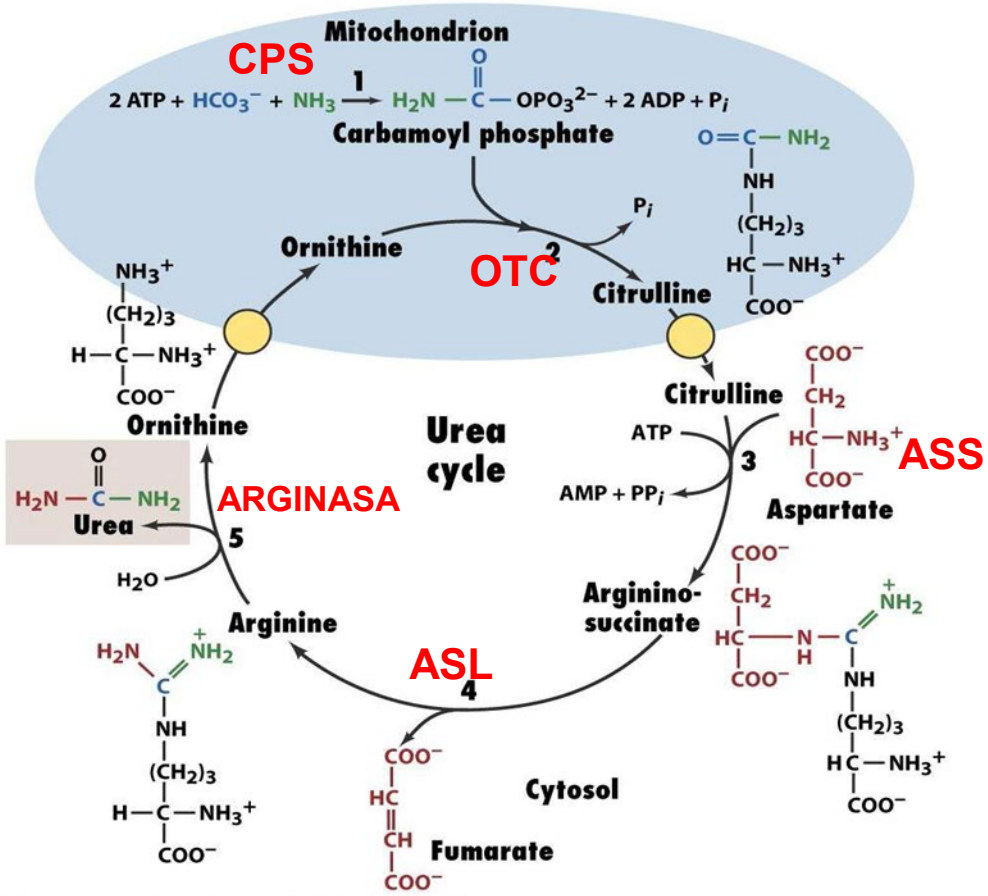


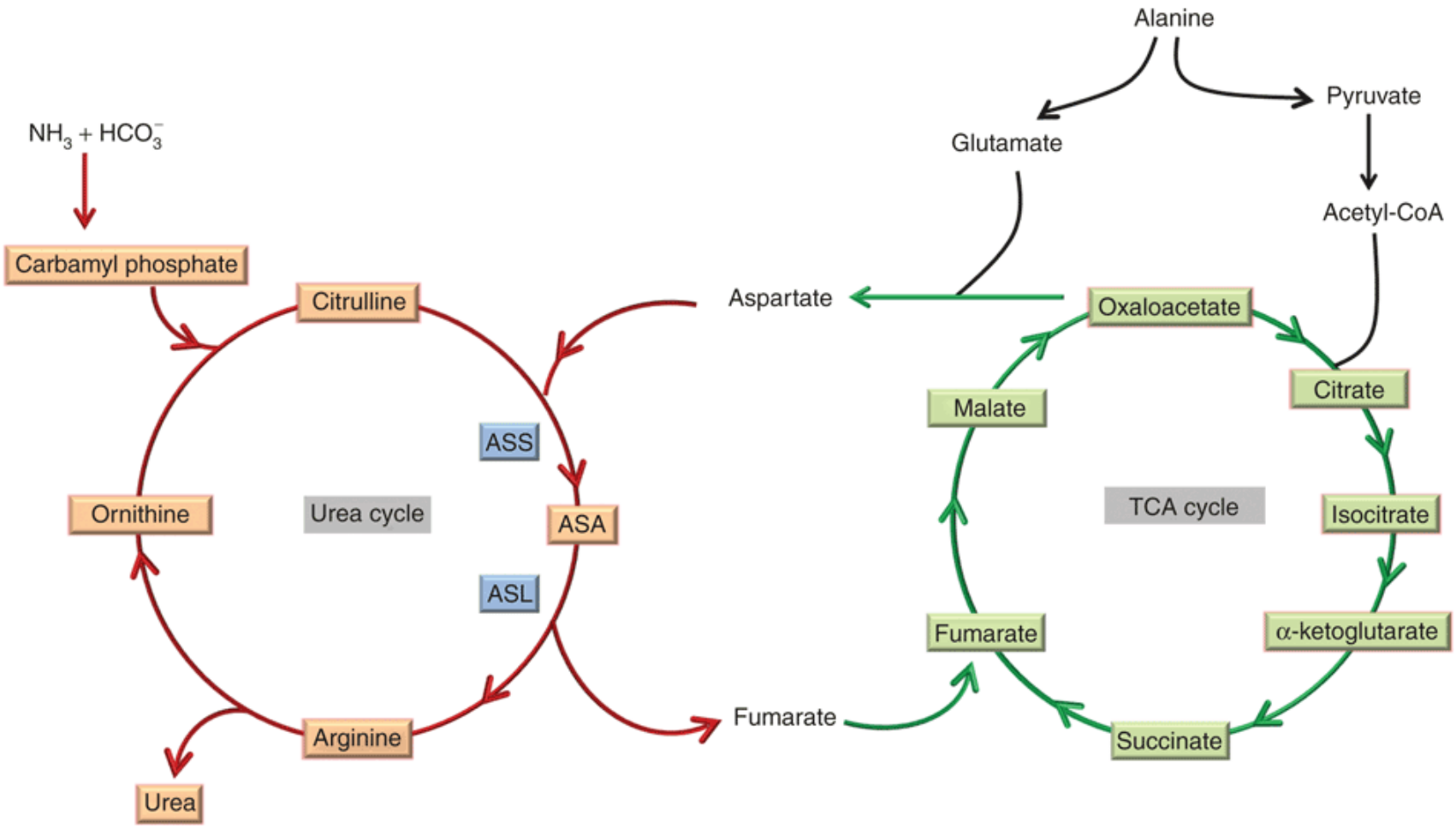
Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

* El **hígado** es el único órgano en que se lleva a cabo el **ciclo completo**.

* Existe otra **combinación funcional entre el intestino y el riñón**: en el intestino se expresan las enzimas mitocondriales NAGS, CPSI y OTC. En el riñón se expresan las enzimas citosólicas ASS, ASL y arginasa.

En el intestino se sintetiza hasta la citrulina y en el riñón se completa el ciclo hasta la urea.

RELACIÓN DEL CICLO DE LA UREA CON EL CICLO DE KREBS.



ALTERACIONES GENÉTICAS DEL CICLO DE LA UREA.

- Se han descrito 6 enfermedades, cada una con una considerable variabilidad genotípica y fenotípica, consecuencia de defectos en cada una de las enzimas del ciclo (incluída la enzima reguladora NAGS).

- Se han detectado substituciones de una sola base, deleciones y anomalías en el procesado de mRNA ("splicing").

- Excepto la enfermedad producida por deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) que se transmite con herencia ligada al cromosoma X, las demás son autosómicas recesivas.

- Incidencia global: 1/25.000. La más frecuente es la deficiencia de OTC y la más rara es la deficiencia de NAGS.

- Las presentaciones clínicas más espectaculares se producen en neonatos que no presentan factores de riesgo y son aparentemente normales durante las primeras 24-48 horas. Luego manifiestan de forma progresiva los síntomas de la enfermedad.

- Existen formas más suaves que pueden presentarse con signos de encefalopatía a cualquier edad entre la infancia y el estado adulto. Son consecuencia de deficiencias más moderadas.

ALTERACIONES PATOLÓGICAS DEL CICLO DE LA UREA

Aminoácido	Enfermedad o trastorno	Defecto enzimático	Manifestaciones clínicas *			
			Retraso mental	Disfunción neuro-psiquiátrica	Intolerancia a las proteínas	Cetoacidosis metabólica
CICLO DE LA UREA						
Carbamilfosfato	Hiperamonemia (tipo I)	Carbamilfosfato sintetasa I	+	+	+	−
N-acetilglutamato	Hiperamonemia (tipo IA)	*N*-acetilglutamato sintetasa	?	+	+	−
Ornitina	Hiperamonemia (tipo II)	Ornitina transcarbamilasa	±	+	+	−
Citrulina	Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	+	+	+	−
Acido arginino-succínico	Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinasa	+	+	+	−
Arginina	Argininemia	Arginasa	+	+	+	−

- La alteración de alguna de las enzimas del ciclo de la urea produce la **acumulación del metabolito anterior** al punto de bloqueo.

SÍNTOMAS GENERALES EN LAS HIPERAMONEMIAS

- **HIPERAMONEMIA** (valores normales en sangre:15-40 µM). En neonatal puede llegar a 500 µM.

- **Grave si > 250 µM.** Importancia del diagnóstico rápido. La gravedad depende del grado de deficiencia y de la posición del enzima:

  - Enzima **mitocondrial (> gravedad**). Acumula mucho Nitrógeno (**CPS y OTC**).

  - Enzima **citosólico**: se forman compuestos intermedios que eliminan 1 o 2 nitrógenos.

  (ej: en deficiencias de ASL el argininosuccinato puede retirar por orina sus 2 nitrógenos).

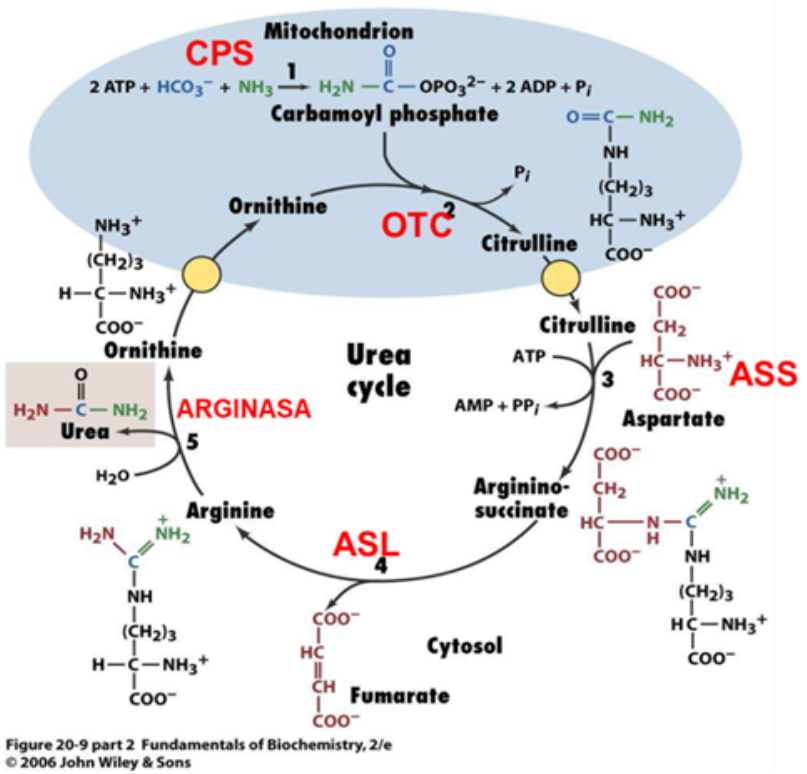
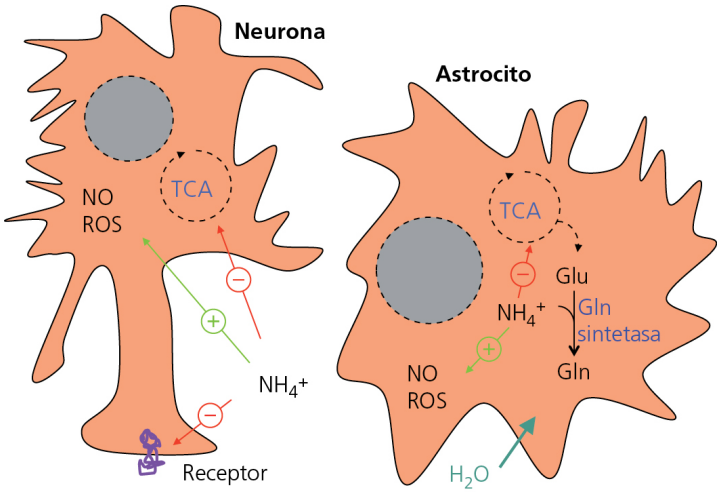


Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

SÍNTOMAS GENERALES EN LAS HIPERAMONEMIAS

- **ENCEFALOPATÍA**: Amonio difunde a través de barrera hematoencefálica. Alteraciones:
  - **Osmóticas**: en astrocitos el amonio se incorpora al Glu para formar Gln (osmóticamente activo) y origina **EDEMA CEREBRAL.**
  - **Neurotransmisores**: en neuronas el amonio inhibe la transmisión sináptica.



- **ACIDURIA ORÓTICA** en deficiencia OTC: Carbamil-P se desvía a síntesis de pirimidinas
- **LETARGIA**
- **HIPOTERMIA**
- **APNEA**
- **DISMINUCIÓN DE UREA** en sangre: <1mg/dl (normal 15-50 mg/dl)
- **COMA**
- **MUERTE** por hemorragia cerebral

DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERAMONEMIAS

HIPERAMONEMIA DEL RECIÉN NACIDO

Síntomas antes de las 24 h de edad

Presente

Prematuro

Hiperamonemia transitoria del recién nacido

A término

Error del metabolismo

Deficiencia en Piruvato deshidrogenasa PDH

Acidemia glutárica II

Otros

DIAGNÓSTICO DE LAS HIPERAMONEMIAS

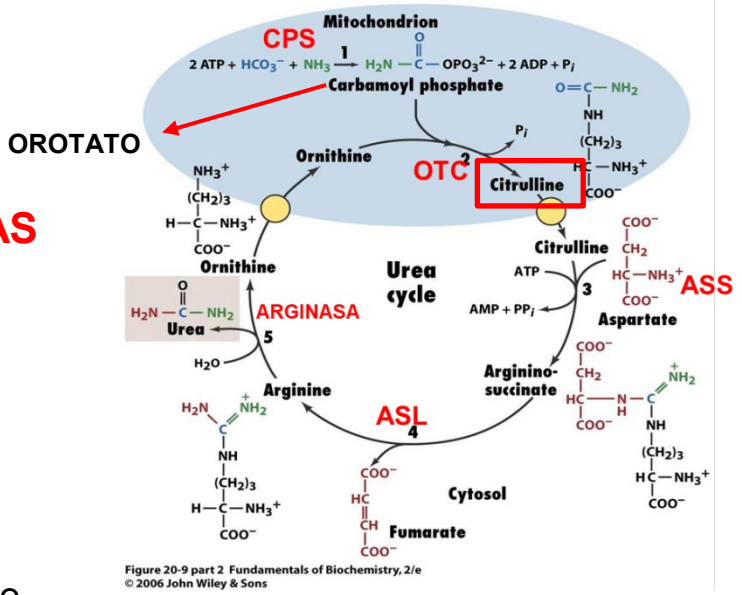


Figure 20-9 part 2 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

HIPERAMONEMIA AUSENTE EN LAS 24 HORAS SIGUIENTES AL NACIMIENTO

Error del metabolismo

Acidosis y/o cetosis

Presente

Acidemia propionica

Acidemia metil malónica

Otros

Ausente

Defectos del ciclo de la urea

Niveles de **CITRULINA** en plasma

Ausentes o trazas

Orotato en orina

Bajo

Alto

CPS I

OTC

100-300 µM

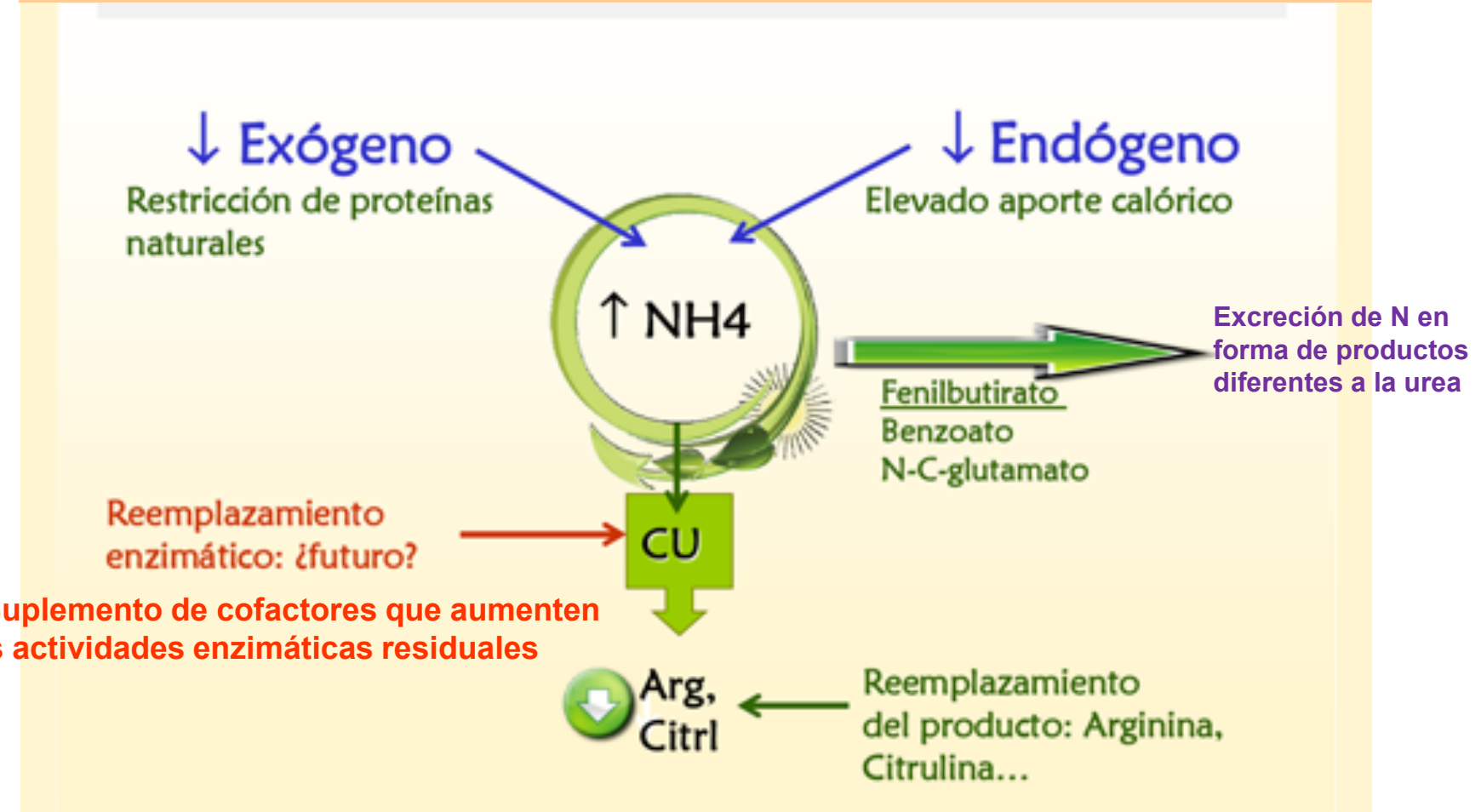
Argininosuccinato

ASL

>1000 µM

ASS

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL CICLO DE LA UREA



- Hemodiálisis cuando el amonio sea muy elevado.
- Trasplante hepático en formas neonatales muy graves.